

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Slaven Franin

Antidepresivi u kliničkoj praksi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Slaven Franin

Antidepresivi u kliničkoj praksi

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Alme Mihaljević - Peleš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD.....	1
4. SIMPTOMI DEPRESIJE.....	2
5. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE.....	3
6. ETIOLOGIJA DEPRESIJE.....	3
6.1. Biološka teorija.....	3
6.2. Monoaminska teorija.....	4
6.3. Poremećaj hormona.....	5
6.4. Cirkadijanski ritam.....	5
6.5. Imunološka teorija.....	5
7. DIJAGNOZA I TIPOVI DEPRESIJE.....	6
8. ANTIDEPRESIVI.....	7
8.1. Povijest antidepresiva.....	7
8.2. Klasifikacija antidepresiva.....	8
8.2.1. Triciklički antidepresivi (TCA).....	9
8.2.2. Inhibitori mitohondrijskog enzima monoaminooksidaze (MAOI).....	10
8.2.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).....	10
8.2.3.1. Serotoninski sindrom.....	12
8.2.4. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI).....	13
8.2.5. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	14
8.2.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI).....	15
8.2.7. Noradrenergički i specifični serotonergički blokatori (NASSA).....	15
8.2.8. Multimodalni antidepresivi.....	16
8.2.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT _{2c} receptora.....	17
9. PROPISIVANJE ANTIDEPRESIVA.....	17

9.1. Liječenje depresije.....	19
9.1.1. Kombinacije antidepresiva.....	20
9.2. Liječenje anksioznih poremećaja.....	21
9.2.1. Antidepresivi u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja.....	21
9.2.2. Antidepresivi u liječenju paničnog poremećaja.....	23
9.3. Antidepresivi u liječenju fobičnih anksioznih poremećaja.....	23
9.3.1. Antidepresivi u liječenju agorafobije.....	23
9.3.2. Antidepresivi u liječenju socijalne fobije.....	23
9.4. Antidepresivi u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja.....	24
9.5. Antidepresivi u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja.....	25
9.6. Antidepresivi u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja.....	25
9.7. Antidepresivi u liječenju poremećaja osobnosti.....	26
9.8. Antidepresivi u shizofreniji.....	27
9.9. Antidepresivi u starijih osoba.....	27
9.10. Antidepresivi u djece i adolescenata.....	28
9.11. Antidepresivi u liječenju poremećaja hranjenja.....	29
9.12. Antidepresivi u palijativnoj skrbi.....	30
9.13. Antidepresivi u liječenju kronične boli.....	32
9.14. Antidepresivi u gastroenterologiji.....	33
10. ZAKLJUČAK.....	34
11. ZAHVALE.....	35
12. LITERATURA.....	36
13. ŽIVOTOPIS.....	54
14. POPIS KRATICA.....	55

1. SAŽETAK

Antidepresivi u kliničkoj praksi

Slaven Franin

Depresija se sve češće javlja u modernoj populaciji i čini velik javnozdravstveni problem. Svaka sedma osoba ima šansu da oboli od depresije tijekom svojeg života. Značajnu ulogu u nastajanju depresije čine monoamini, ponajprije serotonin, noradrenalin i dopamin. Antidepresivi su lijekovi kojima, djelovanjem na monoaminski sustav, možemo smanjiti jačinu i učestalost depresivnih simptoma s ciljem ozdravljenja i smanjenjem relapsa. Antidepressive dijelimo obzirno na njihovo djelovanje na monoaminski sustav, tako u kliničkoj praksi razlikujemo tricikličke antidepressive (TCA), inhibitore monoaminoooksidaze (MAOI), inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergičke i specifične serotonergičke antidepressive (NASSA), multimodalne antidepressive, agoniste melatoninskih receptora i antagoniste 5-HT_{2C} receptora i modulare unosa serotonina. Zbog pogodnog djelovanja i malog broja nuspojava, danas se najviše koriste SSRI. Osim u liječenju depresije, antidepressive možemo koristiti i u terapiji anksioznih stanja, u bipolarnom afektivnom poremećaju, shizofreniji, poremećajima osobnosti, PTSP-u, fobičnim poremećajima, opsesivno-kompulzivnom poremećaju, palijativnoj skrbi, kroničnoj boli. Moramo obratiti pozornost prilikom davanja antidepressiva djeci i starijima zbog razlike u farmakokinetici, mogućim komorbiditetima i nuspojavama s drugim lijekovima. Antidepresivi su danas među najpropisivanijim lijekovima i osobito je važno da znamo njihovo djelovanje i nuspojave.

Ključne riječi: antidepresivi, depresija, anksiozni poremećaj

2. SUMMARY

Antidepressants in clinical practice

Slaven Franin

Depression is increasingly affecting the modern population and is a serious public health issue. On average, every seventh person has the chance to develop depression during their lifetime. Monoamines, mainly serotonin, norepinephrine and dopamine, have a vital role in depression development. Antidepressants are drugs which can modulate the monoamine system to reduce and mellow the symptoms of depression and help cure the patient and prevent relaps. Antidepressants are classified according to their modulation of the monoamine system. In clinical practice there are tricyclic antidepressants (TCA), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), norepinephrine reuptake inhibitors (NRI), selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors (SNRI), norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRI), noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSA), multimodal antidepressants, melatonin agonists and 5-HT_{2C} antagonists and serotonin reuptake modulators. SSRI are now most commonly prescribed due to their beneficial effects and low number of adverse effects. Besides depression treatment, antidepressants can be used to treat anxiety disorders, bipolar affective disorder, schizophrenia, personality disorders, PTSD, phobic disorders, OCD, palliative care, chronic pain. While administering antidepressants to children and elderly we must take care of the pharmacokinetic differences and possible comorbidities as well as drug interactions. Antidepressants are one of the most prescribed drugs and it is of paramount importance we know their mechanism of action as well as possible adverse effects.

Key words: antidepressants, depression, anxiety disorder

3. UVOD

Depresija je psihijatrijski poremećaj koji pripada u poremećaje raspoloženja. Obilježena je pojačanim i prolongiranim osjećajem tuge i žalosti, beznađa i gubitkom energije. Ako nastaje bez ikakvog razloga, nije srazmjerna razlogu ili traje dulje i ne prestaje, te ometa normalno funkcioniranje osobe radi se o depresivnom poremećaju. (Mihaljević – Peleš, Šagud 2011)

Ukoliko depresija ostane neliječena i traje dulji period, može dovesti do trajnog oštećenja funkcionalnosti i suicida. Zbog činjenice da je to česta, onesposobljavajuća i često kronična bolest predstavlja značajan javnozdravstveni problem. (Cassano, Fava 2002)

Depresija je poremećaj koje značajno onesposobljuje ne samo pojedinca nego i društvo. Tako je u Europi u 2004. godini 21 milijun oboljelih od depresije koštalo društvo 118 milijardi eura, odnosno 253 eura po glavi stanovnika, a liječenje depresije činilo 1% BDP što depresiju smještava među najskuplje bolesti. (Sobocki et al. 2006)

4. SIMPTOMI DEPRESIJE

Najčešće depresivni bolesnik pokazuje smanjenje interesa, volje i energije, potišten je, javlja se gubitak koncentracije, prisutni su osjećaji krivnje, mogu se javiti vegetativni simptomi poput seksualne disfunkcije, gubitka sna i apetita, a česti su i suicidalne misli i pokušaji suicida. (Hotujac et al. 2006). Da bi smo olakšali i objektivizirali simptome depresivnih bolesnika, u kliničkoj se praksi često služimo ocjenskim ljestvicama u kojima se boduju simptomi i njihova jačina ili učestalost. Neke od ljestvica koje možemo koristiti su Hamiltonova ocjenska ljestvica, Beck Depression Inventory, BDI, Zung ljestvica za samoprocijenu, Wechsler skala za depresiju. (Faravelli et al. 1986) Najčešće korištena je upravo Hamiltonova ljestvica. Inicijalno sastavljena 1960., doživjela je preinake od kojih je zadnja bila 1980. godine. Hamiltonova ljestvica sadrži kategorije pitanja, najčešće 17, 21 ili 29, koje sumiraju psihičke i somatske smetnje bolesnika. (Hamilton 1980)

U najčešće korištenoj skali, HAM-D-17, kategorije su depresivno raspoloženje, osjećaj krivnje, samoubilački porivi, smetnje usnivanja, smetnje spavanja, jutarnje smetnje spavanja, rad i aktivnost, usporenost, agitacija, anksioznost – psihička, anksioznost – somatska, gastrointestinalni simptomi, opći tjelesni simptomi, genitalni simptomi, hipohondrijski simptomi, gubitak tjelesne težine i uvid u bolest. Bodovanje do 18 bodova označuje blagu depresiju, od 18 do 25 srednje tešku depresiju i tešku depresivnu epizodu ako prelazi 25 bodova. (Mihaljević-Peleš, Šagud 2011)

Primjer pitanja Hamiltonove ljestvice:

1. Depresivno raspoloženje

0 Nije prisutno

1 Iskazano samo na izravan upit

2 Spontano verbalno izražava

3 Iskazuje emocije neverbalno, mimikom lica, držanjem tijela, glasom i sklonošću plačom

4 Gotovo isključivo govori o tome u spontanoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji

5. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE

Depresija i veliki depresivni poremećaj relativno često zahvaćaju opću populaciju. Čak 1 od 7 osoba tijekom života ima šansu da oboli od depresije. (Mihaljević – Peleš, Šagud 2011) Što se tiče spola, u SAD-u 70% oboljelih čine žene.

(http://www.nimh.nih.gov/statistics/1mdd_adult.shtml)

Etnicitet također ima ulogu u nastanku depresije, naime, češće je zabilježen u osoba bijele rase, što se s jedne strane objašnjava genetičkom podlogom, a s druge strane boljom zdravstvenom skrbi i učestalijoj dijagnozi. (Riolo et al. 2005) Incidencija depresije povezana je i sa socioekonomskim statusom, pa tako osobe s nižim dohotkom i slabijom edukacijom imaju 26% odnosno 40% veću incidenciju depresije. (Goodman et al. 2003)

6. ETIOLOGIJA DEPRESIJE

Razlikujemo biološke i psihološke modele koji iz različitih aspekata promatraju mogućnost nastanka depresije i koji se međusobno nadopunjuju. Teorija životnih promjena pokazuje veću učestalost poremećaja raspoloženja u osoba koje su u užem periodu proživjele neka negativna iskustva. Isto tako, češće dolazi do pojave poremećaja raspoloženja unutar obitelji, što govori u prilog genetskoj podlozi. (Hautzinger 2002)

6.1. Biološka teorija

Da depresija posjeduje genetsku podlogu, pokazalo se studijama koje su pokazale veću učestalost javljanja u bliskih srodnika. U jednojajčanih blizanaca postotak nasljedstva depresije iznosi 40-50%, a šansa javljanja u prvom koljenu je dva do četiri puta veća nego u

općoj populaciji. (Lohoff 2010) S obzirom na funkciju serotonina u depresiji i činjenice da su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina najviše korišteni lijekovi u liječenju depresije, smatralo se da polimorfizam gena za transport serotonina ima funkciju u etiologiji depresije. Gen za transport serotonina pripada obitelji gena za transport neurotransmitera i lociran je na kromosomu 17q11.1-q12. Najviše istraživanja provedeno je na regiji za polimorfizam povezan s transportom 5-hidroksitriptamina (5-HTTLPR). Iako je polimorfizam gena pokazao povezanost s odgovorom na stres, povećanim rizikom za suicid i bipolarnim poremećajem, nije se dokazala direktna povezanost s depresivnim poremećajem. (Goltsner-Dubner et al. 2010) Drugi često promatrani polimorfizam je vezan uz gen za BDNF, neurotropin zaslužan za razvoj, rast i održavanje plastičnosti neurona i meta djelovanja antidepresiva. (Vaidya, Duman 2001) Nosioči polimorfizma za BDNF pokazali su jaču osjetljivost na stres i jaču depresiju. (Mihaljević-Peješ, Šagud 2011) Uz BDNF se često veže i CREB, transkripcijski faktor koji pokazuje neuroprotektivna svojstva i sudjeluje u kaskadi s BDNF. Koncentracija CREB se smanjuje u stresnoj reakciji, a povećava na kroničnu terapiju antidepresiva i mogao bi igrati bitnu ulogu u genetici depresije. (Nair, Vaidya 2006)

6.2. Monoaminska teorija

Monoaminski model je među najzastupljenijima i temelj je psihofarmakoterapije poremećaja raspoloženja. Naglašava smanjenu koncentraciju monoamina, ponajprije serotonina, noradrenalina i dopamina u sinaptičkoj membrani kao vodeći uzrok poremećaja raspoloženja. Međutim, novije teorije smatraju da i određeni drugi čimbenici sudjeluju u etiologiji depresije. (Sümegi 2008) Serotonin i noradrenalin su najviše spominjani monoamini, međutim ni jedan od njih nije glavni uzročnik, naime smanjenje koncentracije ni jednog ni drugog monoamina nije dovelo do nastanka ili pogoršanja depresije, što bi značilo da sami

monoaminski učinci nisu toliko bitni, koliko je bitna lokalizacija njihovog učinka. (Delgado, Moreno 2001)

6.3. Poremećaj hormona

Neuroendokrina hipoteza naglašava disfunkciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kao etiološki čimbenik dokazan deksametazonskim supresijskim testom kod kojeg su se depresivni bolesnici, pogotovo oni s psihotičnim i suicidalnim simptomima, pokazali kao „ne-supresori“ za razliku od zdravih pojedinaca. Smatra se da kortikosteroidi imaju širu ulogu u nastanku depresije zbog djelovanja na imunosni sustav kao i supresiju neurogeneze i neurotoksičnosti u određenim dijelovima mozga poput hipokampusa. (Massart et al. 2012)

6.4. Cirkadijanski ritam

Uvođenjem novijih antidepresiva i proučavanjem melatoninskih puteva dovelo je do povezanosti depresije i cirkadijanih ritmova. Osobe s poremećajem cirkadijanih ritmova puno su češće oboljevale od poremećaja raspoloženja od normalne populacije. (McClung 2007)

6.5. Imunološka teorija

Neuroimuni model naglašava mogućnost kroničnog upalnog procesa, aktivacije stanične imunosti i autoimunih procesa kao etioloških čimbenika u depresiji. Dokaz teorije leži u činjenici da su pacijenti kojima je dan endotoksin s učinkom porasta citokina razvili klasične simptome depresije. (Berk et al. 2013)

7. DIJAGNOZA I TIPOVI DEPRESIJE

U dijagnozi poremećaja raspoloženja, pa tako i depresije, možemo se koristiti DSM V ili MKB-10 klasifikacijama. MKB-10 psihijatrijska oboljenja svrstava pod slovo F, konkretnije, poremećaje raspoloženja od F30 do F39. Prva depresivna epizoda sa svojim podtipovima stoji pod oznakom F32, ponovljeni depresivni poremećaj F33, dok su trajni poremećaji raspoloženja svrstani pod oznakom F 34. Podtipovi svih navedenih su detaljniji opisi pacijentovog stanja, poput izraženosti smetnje ili prisutnosti psihotičnih simptoma. (Hotujac 2006) DSM V depresivna stanja dijeli na poremećaj disregulacije raspoloženja, veliku depresivnu epizodu odnosno veliki depresivni poremećaj, distimiju, predmenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj induciran supstancama/lijekovima, depresivni poremećaj induciran nekim drugim patološkim stanjem, ostale specificirane depresivne poremećaje i nespecificirane poremećaje.

(<http://dsm.psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=556§ionid=41101760>)

Depresija može biti unipolarna ili bipolarna. Ako se javlja uz halucinacije i sumanute ideje radi se o psihotičnoj depresiji. (Paykel 2008) Reaktivna depresija opisuje depresivne simptome nakon nekog stresnog događaja i pomalo se napušta u kliničkoj praksi. Sezonska depresija se javlja uz određena godišnja doba. Kod distimija je prisutan kontinuirani niz depresivnih simptoma kroz 2 i više godina. Isto tako trebamo razlikovati proces žalovanja od depresije, naime kod procesa žalovanja simptomi prolaze sami od sebe nakon određenog perioda, a antidepresivi ne pokazuju uobičajene učinke. (Mihaljević-Peleš, Šagud 2011)

8. ANTIDEPRESIVI

8.1. Povijest antidepresiva

Kroz povijest se liječenje psihijatrijskih poremećaja, ponajprije poremećaja raspoloženja, pokazalo prilično neuspješno. Neke od metoda liječenja uključivale su inzulinsku komu, elektrokonvulzivnu terapiju, opioide, amfetamine i barbiturate. Veliki pomak dogodio se sredinom dvadesetog stoljeća, točnije 1950-tih godina, kada se uspostavilo da iproniazid, ponajprije sintetiziran kao antituberkulotik, posjeduje psihoaktivna svojstva. Pacijenti koji bi dobivali terapiju pokazivali su poboljšanje raspoloženja i pojačanu aktivnost. (Lieberman 2003) Istraživanja su pokazala da iproniazid pomoću inhibicije monoamin-oksidge povećava koncentraciju serotonina, dopamina i noradrenalina, što je nagovijestilo eru antidepresiva i naznačilo početak psihofarmakoterapije. (López-Muñoz, Alamo 2009) Imipramin, triciklički antidepresiv, bio je među prvim naširoko korištenim antidepresivima. Kasnih pedesetih i ranih šezdesetih godina prošlog stoljeća pokazivao je vrhunske rezultate u liječenju depresivnih bolesnika koji su u dvadesetak posto slučajeva potvrdili donekle poboljšanje stanja, dok je čak 44% pacijenata pokazalo veoma dobar učinak i gotovo iščezavanje depresivnih simptoma. (Azima 1959) Krajem osamdesetih godina prošlog stoljeća nova skupina lijekova pod nazivom selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, s prvim predstavnikom fluoksetinom, dovela je do revolucije u liječenju depresije. Do danas su se održali kao vodeća psihofarmakološka terapija zbog malog broja nuspojava i dobre učinkovitosti, naime, čak 69% pacijenata 2001. godine koristilo je neki od SSRI. (Šagud et al. 2002)

8.2. Klasifikacija antidepresiva

Skupina antidepresiva	Glavni predstavnici
Triciklički antidepresivi (TCA)	amitriptilin, klomipramin, maprotilin, dezipramin, dotiepin
Inhibitori MAO (MAOI)	fenelzin, tranilcpromin, isokarboksazid, moklobemid, selegilin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)	citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)	reboksetin, atomoksetin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	duloksetin, venlafaksin, milnacipran, levomilnacipran
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)	bupropion, metilfenidat
Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA)	mirtazapin, mianserin
Multimodalni antidepresivi: inhibitori ponovne pohrane serotonina i antagonističko/agonistički učinak na neke serotonininske receptore	vilazadon, vortiooksetin
Agonisti melatoninskih receptora i	ramelteon, agomelatin, tasimelteon

antagonisti 5-HT _{2C} receptora	
Modulatori unosa serotonina	tianeptin

8.2.1. Triciklički i tetraciklički antidepressivi (TCA)

TCA su neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina sa djelovanjem i na antihistaminske i antimuskarinske receptore, kao blokatori natrijevih kanala i blokatori adrenergičkih α_1 receptora. Povijesno gledano, otkriveni pedesetih godina 20. stoljeća, bili su među najviše korištenim antidepressivima unazad 25 godina. Razlikujemo amitriptilin i klomipramin kao predstavnike tricikličkih spojeva, a maprotilin, dezipramin i dotiepin kao tetracikličke spojeva. (Mihaljević-Peš, Šagud 2011) Triciklički antidepressivi dobivaju svoje ime zahvaljujući troprstenastoj jezgri u svojoj molekularnoj strukturi. (Kaplan, Sadock 1998) Prvi triciklički antidepressiv, imipramin, dobiven je modifikacijom fenotiazina. Zadnjih godina sve se rjeđe koriste u kliničkoj praksi zbog brojnih nuspojava, interakcija i potencijalnih toksičnih učinaka. (Lieberman 2003) Po kemijskoj strukturi možemo razlikovati tricikličke i tetracikličke spojeve. Možemo ih podijeliti i na tercijarne amine, s dvije metilne skupine na dušikovu atomu, odnosno sekundarne amine sa samo jednom metilnom skupinom. Tricikličke i tetracikličke antidepressive odlikuje nepotpuna apsorpcija nakon oralne primjene kao i izražen metabolizam prvog prolaza. (Kaplan, Sadock 1998) Karakteristično je i dobro vezanje za proteine plazme, dobra topljivost u lipidima, veliki volumen distribucije te poluživot od prosječno jednog dana. (Rudorfer, Potter 1999) TCA se metabolizira pomoću jetrenog enzima citokrom P450 što može dovesti do neželjenih interakcija s ostalim lijekovima. Indikacije za korištenje TCA su velika depresivna epizoda, sekundarna depresija, panični poremećaj s agorafobijom, generalizirani anksiozni poremećaj, zatim opsesivno – kompulzivni poremećaj

i poremećaj hranjenja, kao i bolni sindromi te enureza, poremećaji pažnje i somnambulizam kao stanja dječje dobi. (Kaplan, Sadock 1998)

8.2.2. Inhibitori mitohondrijskog enzima monoaminooksidaze (MAOI)

Razlikujemo ireverzibilne inhibitore monoamino oksidaze kao što su fenelzin, tranilcipromin i izokarboksazid i MAOI druge generacije, MAO-A inhibitor, moklobemid i MAO-B inhibitor, selegilin. (Shulman et al. 2013) Uskoro nakon otkrivanja smanjeno je korištenje MAOI zbog brojnih nuspojavama uzrokovanim drugim lijekovima i hranom, posebice uz simpatomimetike i hranu koja sadrži tiramin koji bi kod korisnika uzrokovali hipertenzivne krize. (Livingston et al. 1996) Noviji, selektivni MAO-A i MAO-B inhibitori, posebice moklobemid, lišeni su ovih interakcija. (Volz et al. 1998) Novija otkrića pokazala su da je potencijacija simpatomimetika uzrokovana više pomoću MAO-A inhibitora nego MAO-B kao i da reverzibilni MAO-A inhibitori pokazuju minimalnu potencijaciju tiramina, što je MAOI ponovno vratilo u upotrebu u liječenju depresije ali i kao terapija kod Parkinsonove bolesti (MAO-B inhibitori). (Finberg 2014) MAOI maksimalnu ireverzibilnu inhibiciju MAO vrše nakon 5 do 10 dana, dok se antidepresivni učinci javljaju tek nakon 3 do 6 tjedana. (Kaplan, Sadock 1998)

8.2.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Vezanjem na 5-HT receptore SSRI dovode do porasta serotonina na presinaptičkim i postsinaptičkim receptorima kao i do ponovne pohrane u vezikule. (Jakovljević 2006) To vodi

aktivaciji postsinaptičkih 5-HT₁ do 5-HT₇ kao i 5-HT_{1A} receptora i smanjenja otpuštanja serotonina iz neurona. (Mihaljević – Peleš, Šagud 2011) Snažna ponovna pohrana dešava se bez značajnih učinaka na pohranu dopamina i noradrenalina kao ni učinaka na histaminske, noradrenergičke i muskarinske receptore. (Kaplan, Sadock 1998) Predstavnici su citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin. SSRI koristimo kao antidepresive prve linije i prvog izbora zbog dobre podnošljivosti i malog broja nuspojava, pa ih tako mogu propisivati i liječnici primarne zdravstvene zaštite. (Hotujac 2006) Nakon uvođenja u terapiju SSRI pokazuju puno djelovanje nakon 2 do 4 tjedna uzimanja. (Zhu et al. 2013) Nuspojave zabilježene u terapiji SSRI su većinom vezane uz dozu i rezultat su prejakog serotonergičkog učinka. Rane nuspojave koje zabilježavamo u liječenju mogu biti mučnina, meka stolica, vrtoglavica, pojačano znojenje, tremor, suhoća ustiju, somnolencija, insomnija, nemir i anksioznost, dok su neke od kasnijih smetnji najčešće vezane uz seksualne funkcije kao što su anorgazmija, nemogućnost ejakulacije i smanjeni libido. (Preskorn, Alcaron 2004) Čak i nakon dugog perioda latencije kod kroničnog uzimanja mogu se javiti agitacija, poremećaji spavanja i nemir. (Buchman et al. 2002)

Escitalopram je najselektivniji inhibitor pohrane serotonina. U dozi od 10 mg na dan se pokazao učinkovitim lijekom za simptome depresije i anksioznog poremećaja. (Goodman et al. 2005) Pokazao je i odličan učinak u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja (Stahl et al. 2003), anksioznog poremećaja povezanog s velikom depresivnom epizodom i napadajima panike (Pelissolo 2008) s malim brojem nuspojava i prekida uzimanja kao i dobrom podnošljivošću. (Davidson et al. 2004)

Fluoksetin i njegov metabolit, desmetilfluoksetin, posjeduju snažnu selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina te se koristi u liječenju depresije, bipolarnog poremećaja i

opsesivno-kompulzivnog poremećaja kao i terapiji gerijatrijskih pacijenata. S poluživotom od nekoliko dana, pogodan je za održavanje ravnomjerne koncentracije u plazmi tijekom dugotrajnog tretmana s obzirom da metabolizam nije toliko ovisan o dobi i bubrežnoj funkciji. Doza od 20mg je dostatna za terapijski učinak. (Pary et al. 1989) Što se tiče nuspojava, najčešće su zabilježene nervoza, mučnina i nesanica. (Benfield et al. 1986) Za razliku od ostalih antidepresiva, fluoksetin je relativno siguran prilikom predoziranja.

Paroksetin se koristi u terapiji depresivnih poremećaja, paničnog poremećaja, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, PTSP-a i generaliziranog paničnog poremećaja. (Wagstaff et al. 2002) Dobro se absorbira nakon peroralnog uzimanja i zahvaljujući opsežnom metabolizmu prvog prolaza postiže visoku koncentraciju u tkivima. S obzirom na metaboliziranje na CYP sustavu enzima, prilikom administracije moramo uzeti u obzir polimorfizam za gen. Paroksetin nakon 7 do 14 dana postiže stabilnu koncentraciju, poluživot je oko 24 sata, a najčešće nuspojave su tipične za SSRI. (Foster, Goa 1997)

8.2.3.1. Serotoninski sindrom

Zbog promjene senzibiliteta za serotonin u leđnoj moždini i moždanom deblu može doći do javljanja takozvanog serotoninskog sindroma. Obično se javlja kod terapije lijekom sa serotonergičkim djelovanjem i obično je jedan od njih SSRI ili MAOI. Smatra se da je djelovanje najizraženije preko 5-HT_{1a} tipa receptora. (Jones et al. 2004) On obuhvaća skupinu simptoma koje dijagnostički možemo podijeliti u skupinu od 3 velika i 2 mala simptoma. Skupinu velikih simptoma čine klonus ili mioklonus, hiperrefleksija, hipertonija, tremor i drhtanje od strane neuromuskularnog sustava, zatim od strane autonomnog sustava vrućica ili hipertermija i hipertranspiracija, dok od strane kognitivnih funkcija nalazimo konfuziju i komu. U skupini malih simptoma su insomnija, agitacija, nemir, tahikardija,

tahipneja, hiper- ili hipotenzija, midrijaza, nekoordiniranost i ataksija. Simptomi mogu nastati naglo ili podmuklo. Prilikom pojavljivanja nekih od simptoma treba prekinuti terapiju i hospitalizirati bolesnika te simptomatskom terapijom smanjiti mogućnost komplikacija. (Bijl 2004)

8.2.4. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)

Reboksetin je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina sa djelovanjem samo na α_2 adrenoreceptore bez antikolinergičkog i antidopaminergičkog djelovanja. (Chuluunkhuu et al 2008) Pokazuje brzo apsorpciju i poluživot od 13 sati koja omogućuje dvije dnevne doze. (Dostert et al. 1997) Kao terapija velikog depresivnog poremećaja reboksetin je, za razliku od TCA, pokazao minimalnu sedaciju i kardiovaskularne nuspojave, dok u usporedbi sa SSRI pokazuje jasan profil nuspojava kao i smanjenu spolnu disfunkciju i manje gastrointestinalnih tegoba. (Hajós et al. 2006) Pokazalo se da kod djelovanja na koagulaciju reboksetin smanjuje adheziju trombocita, međutim, u usporedbi s citalopramom i sertralinom, reboksetin je pokazao najmanji afinitet za kolagen i fibrinogen. (Hallbäck et al. 2012) Usprkos dobrim rezultatima u usporedbi s ostalim antidepresivima, meta-analiza je pokazala da je reboksetin kao terapija velike depresivne epizode potencijalno opasan i manje učinkovit te treba provesti daljnje kliničko istraživanje. (Eyding et al. 2010)

Atomoksetin je snažni inhibitor presinaptičkog transporta noradrenalina s minimalnim učinkom na druge vrste receptora. Metabolizira se na citokromu 450 2D6 s poluživotom od 4 - 19 sati ovisno o broju CYP 2D6, a metabolit, hidroksiatomoksetin, se glukuronira i izlučuje urinom. (Michelson et al. 2011) S obzirom na to da NRI vrše neznatnu ekspresiju ponovne pohrane dopaminskih receptora u prefrontalnom korteksu, dopamin se neselektivno veže za

noradrenalinske receptore zbog čega se koristi kao siguran i učinkovit lijek u dugoročnoj terapiji ADHD. (Li et al. 2012)

8.2.5. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

Duloksetin, venlafaksin, milnacipran su predstavnici skupine SNRI koji različitom selektivnošću vrše ponovno pohranu serotonina i noradrenalina. (Stahl et al. 2005) Dok se sva tri agensa koriste u terapiji velike depresivne epizode, milnacipran se u SAD i Australiji koristi u liječenju fibromialgije. (Auclair et al. 2013)

Levomilnacipran je najnoviji potentni SNRI s većim afinitetom za ponovnu pohranu NA. (Shiovitz et al. 2014) Dok se duloksetin pokazao kao snažan inhibitor oba spoja, venlafaksin je pokazao slabiji afinitet kod ponovne pohrane noradrenalina nego serotonina (Bymaster et al. 2001) a milnacipran čak dvostruko jače vrši ponovnu pohranu noradrenalina nego serotonina. (Auclair et al. 2013)

Venlafaksin se pri minimalnim efektivnim dozama u liječenju depresije pokazao kao selektivni inhibitor ponovne pohrane 5-HT, a pri 3-5 puta većoj dozi kao dvostruki inhibitor ponovne pohrane 5-HT i NA. (Debonnel et al. 2007) Također, demetilirani metaboliti venlafaksina i duloksetina vrše ponovnu pohranu za razliku od milnaciprana. (Artigas 1995) SNRI djeluju na opće simptome depresije, međutim različit afinitet za ponovnu pohranu noradrenalina odnosno serotonina određenih SNRI može odrediti efikasnost terapije. (Auclair et al. 2013)

8.2.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)

Bupropion je predstavnik inhibitora ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Pokazao se kao dobar izbor u liječenju depresije ali i u depresije koja nije odgovarala na terapiju, moguće zbog pojačanja stanične proliferacije u hipokampusu. (Onoue et al. 2014) Koristi se i u liječenju velike depresivne epizode i bipolarnog poremećaja. (Hu et al. 2013) Dobro se apsorbira, 85% vezano je na proteine plazme, metabolizira se na CYP 2B6 i može inhibirati CYP 2D6, što se treba uzeti u obzir zbog potencijalne interakcije s drugim lijekovima. Neke od nuspojava koje se mogu javiti su pojačana stimulacija kod anksioznih pacijenata, agitacija, bolovi u abdomenu, suhoća usta, tinitus, insomnija, palpitacije i pojačano znojenje. (Yatham, Kusumakar 2011) Vjerojatno zbog manjka serotonergičke aktivnosti, pokazuje manje nuspojave u vidu seksualne disfunkcije, povećanja tjelesne mase i apatije. (Maneeton et al. 2013) Bupropion može izazvati alergijske nuspojave poput urtikarije, angioedema, multiformnog eritema, Stevens-Johnsovog sindroma, od kojih posebnu pozornost treba obratiti na mogućnost nastanka urtikarije nakon prolongirane terapije. (Hu et al. 2013) Bupropion se također koristi kao sigurna i efektivna terapijska opcija pri prestanku pušenja. (Jiloha 2014) U pretilih pacijenata s velikim depresivnim poremećajem, kombinacija lijekova bupropiona i naltreksona pokazala je dobre rezultate. (McElroy et al. 2013)

8.2.7. Noradrenergički i specifični serotonergički blokatori (NASSA)

Mirtazapin je noviji antidepresiv koji djeluje kao noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv. (Alam et al. 2013) Djeluje tako da blokira noradrenergičke α_2 auto- i hetero

receptore zadužene za oslobađanje noradrenalina i serotonina te pokazuje slab afinitet za 5-HT1a receptore s potencijalnom blokadom 5-HT2 i 5-HT3 receptora. (de Boer 1995) Mirtazapin ne pokazuje standardne antikolinergičke, adrenergičke ili slične nuspojave povezane s SSRI osim pojačane sedacije, somnolencije, suhih ustiju, pojačanog apetita i porasta tjelesne težine, koje su bile prolazne i blage usprkos povećavanju doze. (Montgomery 1995) Eventualno predoziranje (dozom višom od 1000mg) očituje se tahikardijom, blagom tahikardijom i blagom depresijom središnjeg živčanog sustava, dok produljenje QT intervala, serotoninska toksičnost, epileptiformni napadaji i delirij nisu dokazani. (Berling, Isbister 2014) Djelovanje mirtazapina se očituje smanjenjem perifernih upalnih markera, uključujući CRP koje govore u prilog mogućem antidepresivnom učinku kroz protuupalna svojstva. (Alikhan et al. 2013)

8.2.8. Multimodalni antidepresivi

Povećavanje oslobađanja serotonina i inhibicija serotoninskog transporta način je kako ovi antidepresivi djeluju na serotoninski put. Ponajprije inhibirajući transporter za serotonin, ali i parcijalnim agonizmom 5-HT1a receptora, **vilazadon**, predstavnik ove skupine, ostvaruje svoj antidepresivni učinak. (Schwartz et al. 2011) U usporedbi s drugim antidepresivima pokazao je bolji odgovor i manje remisija te se stoga koristi se u liječenju velikog depresivnog poremećaja i ostalih simptoma depresije. (Khan et al. 2014) Iako temeljita istraživanja još nisu provedena, čini se da vilazadon pokazuje slične gastrointestinalne nuspojave kao i SNRI i SSRI međutim mnogo manje nuspojava se javlja od strane spolnog sustava, a primijećeno je i manje povećanje tjelesne mase. (Singh, Schwartz 2012) Uzima se u dozi od 5 – 80 mg, poluživot mu je 25 sati a metabolizira se na jetrenom CYP sustavu enzima, ponajprije na CYP

3A4. Zbog moguće interakcije s MAOI kao i mogućnosti pojave serotoniniskog sindroma treba pripaziti prilikom kombinacije tih lijekova. (Cruz 2012) Zbog svojeg dvostrukog djelovanja vilazadon je koristan u liječenju pacijenata koji ne mogu primati druge antidepresive i onih koji ne reagiraju na monoterapiju SSRI ili SNRI. **Vortioksetin**, drugi lijek iz ove skupine, djeluje kao antagonist na 5-HT₃ i 5HT₇ receptore, parcijalni agonist 5HT_{1b}, agonist 5-HT_{1a} i inhibitor serotoniniskog transportera, a dokazano je i djelovanje na noradrenalin i dopamin. (Pehrson et al. 2013) Koristi se u liječenju velikog depresivnog poremećaja, pokazuje dobru podnošljivost i manje učestalo javljanje nuspojava, što ga čini potencijalnim izborom u usporedbi s antidepresivima jačeg djelovanja. (Katona CL, Katona CP 2014)

8.2.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT_{2C} receptora

Ramelteon, agomelatin, i tasimelteon su lijekovi koji spadaju u agoniste melatoninskih receptora. Svoje djelovanje ispoljavaju visokoafinitetnim vezanjem na G-proteinske receptore MT₁ i MT₂. Za sada se koriste kao terapija u poremećajima spavanja, poremećaju cirkadijanih ritmova i depresiji, međutim smatra se da bi mogli biti korisni i u regulaciji prehrane, inhibiciji rasta tumora i kod liječenja neurodegenerativnih bolesti. (Zlotos et al. 2013) S obzirom na učinak melatonina u središnjem živčanom sustavu gdje nije samo bitan pri regulaciji sna i cirkadijanih ritmova nego pokazuje i antiinflamatorno, antiepileptičko, anksiolitičko, antiekscitatorno i antinociceptivno djelovanje, melatoninski agonisti mogu antidepresivni učinak ostvariti i indirektno. (Hardeland, Poeggeler 2012)

Ramelteon, strukturalno sličan melatoninu, za sada se koristi kao opcija u liječenju poremećaja spavanja (Nomura et al. 2013) kao pogodniji izbor zbog djelovanja na regulaciju ritma spavanja i budnosti. Uz to dokazano je da ima antiinflamatorni učinak i dobro djeluje kod pacijenata s udruženim poremećajem spavanja i upalnim stanjima. (Shimizu et al. 2013) U usporedbi s placebo, ramelteon je pokazao malo nuspojava (Karim et al. 2006) od čega su glavne bile somnolencija, umor i vrtoglavica, kao i dobru toleranciju te neznatnu mogućnost razvoja ovisnosti ili zloupotrebe. (McGechan, Wellington 2005) Tasimelteon, kao i ramelteon, djeluje na melatoninske receptore i zbog dobre tolerancije i malo nuspojava koristi se u liječenju poremećaja spavanja i poremećaja cirkadijanih ritmova, dok se u liječenju depresije koristi ponajprije zbog pogodnih učinaka na određene simptome vezane uz spavanje. (Hardeland 2009)

Agomelatin, s druge strane, osim na MT1 i MT2 receptore djeluje i antagonistički na 5-HT_{2C} receptore te je zbog svojeg učinka na melatoninski sustav koristan u liječenju depresivnih bolesnika koji kao komorbiditet imaju problem održavanja cirkadijanih ritmova. (Huang et al. 2014) U usporedbi s ostalim antidepresivima, pokazao je jednake, ako ne i bolje djelovanje kod liječenja velikog depresivnog poremećaja (Guaiana et al. 2013) i generaliziranog anksioznog poremećaja. (Stein et al. 2014) Zbog smanjenja oslobađanja glutamata, mogućih antioksidativnih svojstava i neuroprotektivnih učinaka na neurone hipokampusa i prefrontalnog korteksa, agomelatin se razmatra kao jedna od opcija u liječenju epilepsije i njenih komplikacija. (Vimala et al. 2014) Kao terapijsko sredstvo dobro se podnosi, pokazuje skoro nikakve nuspojave vezane uz spolni sustav ili uz dobivanje na težini i siguran je u slučaju predoziranja, s povišenim jetrenim transaminazama zabilježenih u određenih korisnika kao jedino značajnije odstupanje. (Smeraldi, Delmonte 2013) Zbog profila djelovanja

agomelatin se pokazao kao dobar lijek izbora kod osoba netolerantnih na ostale antidepresive i kao dodatna terapijska opcija u terapiji depresije.

9. PROPISIVANJE ANTIDEPRESIVA

9.1. Liječenje depresije

Kod liječenja depresije trebamo svakom pacijentu dati individualno prilagođenu terapiju koja vodi računa o njegovom stanju, dobi, komorbiditetima i potencijalnim nuspojavama. Ako se radi o prvoj depresivnoj epizodi pacijent treba godinu dana u kontinuitetu uzimati antidepresive, odnosno 3 do 5 godina kod ponavljajućih epizoda. (Mihaljević-Peješ, Šagud 2011) Dugotrajno liječenje korisno je i u prevenciji relapsa, tako manje od 20% pacijenata koji prekinu terapiju ostaje u remisiji dvije i više godina, za razliku od 80% pacijenata koji su nastavili uzimati antidepresive. (Hautzinger 2002)

Prilikom propisivanja antidepresiva moramo u obzir uzeti veliki broj faktora kao što su farmakodinamika i farmakokinetika, komorbiditeti, efikasnost lijeka, simptome, prije korištene lijekove, moguće interakcije s drugim lijekovima koje pacijent uzima, moguće nuspojave, ali i pacijentove zamisli i eventualnu cijenu lijeka. (<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookID=28§ionID=1667485#654898>)

Liječenje depresije sastoji se od tri faze. U prvoj fazi fokus je na smanjenju simptoma i ovisi o djelovanju primijenjene terapije. Druga faza obično traje između 4 i 9 mjeseci i kontinuiranom terapijom omogućuje rezoluciju i smanjuje mogućnost relapsa. Treća faza služi za prevenciju ponovnog javljanja depresivnih simptoma i vezana je uz broj prijašnjih epizoda kao i eventualne komorbiditete poput anksioznosti. (Melfi et al. 1998)

Antidepresive uvijek propisujemo pacijentima s teškim depresivnim poremećajem, a u blagog i srednje teškog poremećaja ovisno o stanju pacijenta. Kao prvi izbor obično se koristi SSRI, SNRI, bupropion ili mirtazapin zbog malog broja nuspojava i dobrog učinka, dok neselektivne MAOI obično prepisujemo pacijentima koji nisu pokazali dobar učinak na ostale terapijske metode. Nakon uvođenja antidepresiva u terapiju slijedi titracija i promatranje eventualnih nuspojava.

(<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookID=28§ionID=1667485#654898>)

9.1.1. Kombinacije antidepresiva

Mogućnost kombinacije različitih antidepresiva ponekad nam omogućuje bolju podnošljivost ili efikasnost u liječenju. Iako ne postoji dovoljni broj studija, u praksi često dolazi do kombinacije različitih antidepresiva. Prilikom davanja kombinirane terapije moramo uzeti u obzir farmakokinetiku antidepresiva i mogućnost interakcije i da odabiremo antidepresive koji imaju različit mehanizam djelovanja ali koji su međusobno komplementarni. (Mihaljević-Peš, Šagud 2011) Najčešće korištena kombinacija antidepresiva su SSRI i mirtazapin ili mianserin zbog brzog učinka, manjeg broja nuspojava, sinergističkog učinka i mogućnosti da SSRI preko CYP sustava enzima poveća plazmatske koncentracije NASSA. Venlafaksin i mirtazapin u kombinaciji djeluju na serotonergički, noradrenergički i dopaminergički sustav i stoga su najbolja kombinacija za manipulaciju monoamina. (Palaniyappan et al. 2009)

9.2. Antidepresivi u liječenju anksioznih poremećaja

9.2.1. Antidepresivi u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja

Generalizirani anksiozni poremećaj je sindrom kod kojeg se osoba žali na osjećaj tjeskobe i prevelike brige koja je općenito veća nego što bi se očekivalo. Osjećaji tjeskobe i brige često su povezani sa svakidašnjim problemima i događajima te uvelike onemogućavaju normalno funkcioniranje i održavanje društvenih kontakata i običaja. (Tyrer, Baldwin 2006)

Generalizirani anksiozni poremećaj je relativno često oboljenje, tako je 1-5% populacije potvrdilo da je osjetilo navedene smetnje. Što se tiče spolne raspodjele, zabilježeno je da žene čak dvostruko češće pate od generaliziranog anksioznog poremećaja nego muškarci, a zabilježena je i manja učestalost u adolescenata. (Wittchen 2002)

Prema DSM klasifikaciji, za dijagnozu generaliziranog anksioznog poremećaja osoba opisuje osjećaj anksioznosti i brige oko svakodnevnih aktivnosti kroz većinu dana unazad šest mjeseci, nemogućnost kontrole osjećaja brige te najmanje tri od šest sljedećih simptoma: nemir, poremećaj spavanja, lako umaranje, iritabilnost i nemogućnost koncentracije. S druge strane, MKB klasifikacija uz osjećaj brige i anksioznosti veću naznaku daje organskim smetnjama od strane autonomnog živčanog sustava kao što su znojenje i palpitacije, zatim bol u prsima, teško disanje, bol u trbuhu, napadaji vrućine ili hladnoće, nemir, mišićna napetost, zatim derealizacija i depersonalizacija, slabost, osjećaj nesvjestice iz kategorije duševnih stanja. (Gale, Davidson 2007)

Faktor nastanka generaliziranog anksioznog poremećaja leži i u faktorima okoline i genetičkoj podlozi, gdje je pokazana genetička povezanost s depresivnim i ostalim anksioznim poremećajima (Tambs et al. 2009) kao i nekim somatskim bolestima kao što su sindrom iritabilnog kolona, astma, kronična bol, kod kojih je generalizirani anksiozni

poremećaj komorbiditetni faktor ili povezan s nastankom bolesti. (Roy-Byrne et al. 2008)

Kod dijagnosticiranja i liječenja generaliziranog anksioznog poremećaja mogu nam pomoći NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) smjernice. Na dijagnozu generaliziranog anksioznog poremećaja moramo posumnjati ako pacijent navodi anksioznost i brige ili somatske simptome bez organskog supstrata. Zatim moramo ustvrditi postoji li komorbiditet te ako postoji, tretirati ga. Pacijenta moramo educirati i izložiti plan liječenja koji u početku može uključivati lijekove bez recepta, metode samopomoći ili grupnu terapiju. Ako to ne pomaže provede se psihijatrijska intervencija ili se uvede medikamentozna terapija, ponajprije SSRI ili SNRI. Ako pacijent ne navodi poboljšanja, treba uvesti kombinaciju antidepresiva ili pojačati antidepresivni učinak. (Kendall et al. 2011) Kognitivna terapija metoda je izbora u liječenju generaliziranog anksioznog poremećaja, a kao medikamentozna komponenta liječenja najbolji su antidepresivi. Najčešće se daju paroksetin, imipramin, venlafaksin, trazodon, svi jednakog učinka, a u novije vrijeme odličnim se pokazao i escitalopram. (Baldwin et al. 2006) Kod medikamentoznog liječenja antidepresivima potrebno je započeti liječenje malom dozom (ekvivalent 5 mg paroksetina) te postupno pojačavati terapiju do efektivne doze. Treba imati na umu da postoji mogućnost javljanja nuspojava zbog čega određeni broj pacijenata prekida terapiju, ali i to da kod određenog broja pacijenata (20-30%) antidepresivi ne djeluju. (Tonks 2003) Za najbolji ishod liječenja treba uzeti antidepresiv koji dobro djeluje na liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja i njegovih komorbiditeta, da bude dobro podnošljiv s malim brojem nuspojava, a cilj nam je remisija. (Pollack 2001) Generalizirani anksiozni poremećaj onemogućava obavljanje svakodnevnih zadataka i uzročnik je nesposobnosti za rad čime djeluje na osobu i somatski, psihički i socijalno. Uz metode samopomoći i kognitivnu terapiju, antidepresivi su važan čimbenik u kvalitetnoj terapiji i omogućuju remisiju i uvelike povećavaju životni standard oboljelima.

9.2.2. Antidepresivi u liječenju paničnog poremećaja

Panični poremećaj je kronična bolest karakterizirana rekurentnim napadajima panike koji se manifestiraju kroz somatske simptome bolova u prsima, vrtoglavice i mučnine te promjenom ponašanja zbog straha od ponovljenih napadaja. To je relativno česti psihijatrijski poremećaj koji se javlja u 3.5% populacije i čak 20% pacijenata opće prakse. (Kessler et al. 2006) U farmakoterapiji paničnog poremećaja mogu se koristiti TCA, MAOI, SSRI i benzodiazepini. (Sheehan 1999) SSRI su se pokazali kao veoma uspješna terapija i zbog dobrog učinka i malog broja nuspojava čine prvi izbor u liječenju paničnog poremećaja. (Choi et al. 2012) Iako je placebo efekt veoma bitan u liječenju paničnog poremećaja, studije su pokazale da su od placeba bolji učinak pokazali sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram, fluoksetin i fluvoksamin. (Mochcovitch, Nardi 2010)

9.3. Antidepresivi u liječenju fobičnih anksioznih poremećaja

9.3.1. Antidepresivi u liječenju agorafobije

Agorafobija je stanje kod kojeg osoba izbjegava mjesta ili situacije iz kojih se ne može brzo i jednostavno izaći i skloniti. (Al-Haddad et al. 2001) U terapiji agorafobije uvijek koristimo antidepresive među kojima prednjače SSRI od kojih su se svi pokazali jednako učinkovitima. Od ostalih antidepresiva možemo koristiti TCA ako pacijent ne reagira na prvotnu terapiju SSRI. (Perugi et al. 2007)

9.3.2. Antidepresivi u liječenju socijalne fobije

Socijalna fobija je poremećaj kod kojeg se javlja iracionalni strah od socijalnih situacija i interakcija. Najčešće boluju mladi u trećem i četvrtom desetljeću života. Pacijenti se

prezentiraju kliničkom slikom u kojoj su prisutni simptomi straha od određenih situacija i kontakata, vegetativni simptomi poput palpitacija, pojačane perspiracije, drhtanja zatim izbjegavanje drugih ljudi i izolacija i određene crte ličnosti poput anksioznosti i osjećaja nesigurnosti. (Hotujac 2006) Liječenje antidepresivima u socijalnoj fobiji najčešće se provodi pomoću SSRI od kojih su se osobito pogodnima pokazali sertralin, escitalopram, fluoksetin i fluvoksamin. Iz skupine SNRI venlafaksin se pokazao višestruko boljim od placeba. Iz grupe MAOI fenelzin se pokazao vrlo uspješnim za razliku od moklobemida, ali zbog svojih nuspojava se rijetko koristi. (Canton et al. 2012) Djelotvornost SSRI se pokazala već nakon dva tjedna, a 40 – 80% pacijenata naglasilo je pozitivan učinak i smanjenje simptoma. (Aouizerate et al. 2004)

9.4. Antidepresivi u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja

Opsesivno-kompulzivni poremećaj je stanje koje karakteriziraju opsesivne misli koje su ponavljajuće i dugotrajne i obično su praćene stereotipnim i repetitivnim kompulzivnim pokretima. Javlja se jednako u oba spola s incidencijom od 1-2% u općoj populaciji te se često javlja uz depresiju i anksiozni poremećaj. (Walh et al. 2005) Inicijalna terapija uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju i SSRI. (Dell'Osso et al. 2007) Triciklički antidepresiv klomipramin je, zbog svojeg naglašenog serotonergičkog učinka, povijesno bio prvi psihofarmak u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja, ali je zbog svojih nuspojava dana prednost SSRI. Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram su svi pokazali povoljan učinak s naglaskom na nužnost davanja veće doze nego što je to slučaj u drugim bolestima. (Fenske, Schwenk 2009) Najnovija metoda liječenja uključuje agomelatin, 5HT_{2C} antagonist i agonist melatoninskih receptora, koji je pokazao odličan

učinak na kompulzivnu komponentu i pokazuje novi smjer u terapiji opsesivnog kompulzivnog poremećaja. (Bhutada et al. 2013)

9.5. Antidepresivi u liječenju posttraumatskog stresnog poremećaja

Posttraumatski stresni poremećaj, ili skraćeno PTSP, ozbiljan je psihijatrijski poremećaj koji se obično javlja nakon nekog traumatskog događaja i obilježen je simptomima poput intruzivnosti, ponovnog proživljavanja događaja, hipersenzibilnošću i psihičkog otupljenja. (Stein et al. 2000) Unatoč činjenici da je psihoterapija fokusirana na traumu prvi izbor u liječenju PTSP-a, neurobiološke promjene na razini monoamina koje su prisutne indiciraju na potencijalni povoljni ishod liječenjem antidepresivima. (Frommberger et al. 2014) Iako su se u terapiji PTSP-a koristili mirtazapin, nefazodon, određeni triciklički antidepresivi, kao i MAOI, zbog povećeg broja nuspojava i nepovoljnog rezultata se više ne koriste. Sertralin i paroksetin (SSRI) i venflaksin (SNRI) trenutno su najbolji izbor među antidepresivima za liječenje PTSP-a zbog utvrđene redukcije simptoma i pogodnog ishoda, kao i relativno malog broja nuspojava. (Ralevski et al. 2014)

9.6. Antidepresivi u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja

Bipolarni afektivni poremećaj je psihijatrijski poremećaj kod kojeg se javljaju i izmjenjuju manične i depresivne epizode. Razlikujemo tip I i tip II, naime, u tipu I prisutna su manična i depresivna stanja, dok se kod tipa II javljaju ponajprije depresivno stanje s hipomanim epizodama. (Mihaljević-Peleš, Šagud 2011) Kod bipolarnog afektivnog poremećaja moramo obratiti pažnju na povećanu mogućnosti suicida, naime, otprilike polovina bolesnika

kontemplira suicid dok svaki peti pokuša. (Undurraga et al. 2012) Liječenje bipolarnog afektivnog poremećaja obuhvaća stabilizaciju manije ili depresije i vraćanje u euritmično raspoloženje pomoću akutne terapije, dok se kronična terapija fokusira na prevenciju relapsa, mogućnost socijalne interakcije i tretman subkliničkih simptoma. (Geddes, Miklowitz 2013) Iako je depresivni poremećaj jače izražen u bipolarnom afektivnom poremećaju, većinom se više pažnje pridavalo liječenju manije te se za depresivni poremećaj obično prepisivala terapija kao i za veliki depresivni poremećaj, ponajviše SSRI, TCA, MAOI i bupropion. (Malhi et al. 2003) Terapija depresivne komponente u bipolarnom afektivnom poremećaju iziskuje posebnu pažnju jer prilikom propisivanja antidepresivne terapije trebamo uzeti u obzir mogućnost antidepresiva da inducira hipomaniju i maniju. (Montgomery et al. 2000) Tako su SSRI i bupropion pokazali manju mogućnost indukcije manije nego što je to slučaj s tricikličkim i tetracikličkim antidepresivima i SNRI. Također, u bipolarnom poremećaju tipa I mnogo se češće javljala antidepresivima inducirana manija nego u bolesnika s bipolarnim poremećajem tip II, stoga se u tipu I preporučuje propisivanje antidepresiva samo uz stabilizator raspoloženja. (Pacchiarotti et al. 2013) Iako su se pokazali kao učinkoviti, dodatna istraživanja su potrebna da bi se potvrdila djelotvornost i terapijske mogućnosti antidepresiva u liječenju bipolarnog poremećaja.

9.7. Antidepresivi u liječenju poremećaja osobnosti

Depresija je česti komorbiditet u osoba s poremećajem ličnosti. Važno je primijetiti da osobe koje pate od poremećaja ličnosti pokazuju mnogo slabiji učinak liječenja depresije. Čak 55% osoba s poremećajem ličnosti ima lošiji odgovor na liječenje depresije. (Newton-Howes et al. 2006) Antidepresivi su se pokazali korisnima u terapiji graničnog poremećaja osobnosti. U

liječenju se obično koriste kod egzacerbacije simptoma kao što su disregulacija, diskontrola i kognitivno perceptivne smetnje. Najčešće se koriste SSRI i dok su se TCA i MAOI napustili zbog manjka pozitivnih studija ili toksičnosti i interakcija. Venlafaksin se također pokazao dobrom metodom izbora. (American Psychiatric Pub 2001)

9.8. Antidepresivi u shizofreniji

Depresija čini česti komorbiditet u shizofreniji. Incidencija depresivnih simptoma u shizofreniji varira ovisno o studiji i iznosi od 25% do čak 81%. (Conley et al. 2007) Iako se depresivni simptomi mogu javiti u svakoj fazi bolesti, prodromalnoj, akutnoj, post-psihotičnoj ili kroničnoj, najčešće se opisuje post-shizofrena depresija. (Ipsit et al., 2013) Za dijagnozu depresije u shizofreniji najkorisnija nam je „Calgary depression scale“. (Lako et al. 2012) Pri dijagnozi i liječenju moramo obratiti pažnju na negativne simptome koji često sliče simptomima depresije i otežavaju dijagnozu i liječenje. (Felmet et al. 2011) Antidepresivi se u shizofreniji mogu koristiti za smanjenje depresivnih i negativnih simptoma. Citalopram je pokazao najbolji učinak u usporedbi s placebom i doveo do smanjenja i depresivnih i negativnih simptoma, kao i poboljšanje općeg socijalnog stanja. Mirtazapin, venlafaksin i fluvoksamin su se također pokazali dobrom opcijom, dok sertralin ne pokazuje značajan učinak. (Babinkostova, Stefanovski 2011)

9.9. Antidepresivi u starijih osoba

Depresija u starijoj dobi je sve češća pojava. Može biti različite etiologije, bilo biološke, psihosocijalne ili zbog utjecaja okoline. Veoma je važno da zbog velikog broja komorbiditeta

depresija djeluje negativno na ostale bolesti i obrnuto, ostali poremećaji djeluju negativno na depresiju. Treba naglasiti da je depresija i sve češći razlog povećanog mortaliteta, a ne samo nesposobnosti te da depresivni bolesnici lošije reagiraju na sveukupno liječenje. (Sathyanath et al. 2014) Kod korištenja antidepresiva u starijoj dobi počinjemo s pola doze koju titriramo do maksimalne doze ovisno o javljanju nuspojava i iščezavanju simptoma. Izbor antidepresiva u starijoj dobi su sertralin, escitalopram i citalopram iz skupine SSRI, venlafaksin iz skupine SNRI, nortriptilin i desipramin iz skupine TCA te bupropion i mirtazapin. Isto tako moramo pripaziti na osobitosti nuspojava koje mogu biti naglašene i ozbiljne u starijoj dobi. Tako 8% osoba koje počinju liječenje SSRI razviju hiponatremiju zbog poremećaja lučenja ADH. Ostale najčešće nuspojave su antikolinergički učinak i kardiološki problemi kod davanja TCA, mogućnost javljanja hipertenzije uz venlafaksin, dok SSRI mogu uzrokovati prolongaciju QT intervala. (Frank 2014) Treba zapamtiti da pri uporabi antidepresiva uvijek treba voditi računa o ostalim lijekovima koje pacijent uzima kao i mogućnostima interakcije, ali i komorbiditete koji su u starijoj dobi učestali i sveprisutni. (Holland, Bhogle 2013)

9.10. Antidepresivi u djece i adolescenata

Depresija u dječjoj i adolescentnoj dobi javlja se u 3% prepubertetske djece i oko 6% postpubertetske djece i adolescenata. (Dolle, Schulte-Korne 2013) Simptomi prisutni ovise o dobi pa tako u ranijoj dobi mogu biti neizražajnost lica, oskudno plakanje, pad interesa, u školskoj dobi manjak socijalnih kontakata i školski neuspjeh dok u adolescenata često mogu biti prisutni autoagresivnost, depresivno raspoloženje, somatizacija i smetnje učenja. (Mihaljević-Peleš, Šagud 2011) Depresiju u dječjoj dobi obično tretiramo kognitivnom bihevioralnom terapijom i interpersonalnom psihoterapijom te psihofarmacima iz skupine

SSRI. Kod propisivanja antidepresivne terapije u djece moramo uzeti u obzir razliku u farmakodinamici i farmakokinetici kao i nedostatnom neurobiološkom razvoju kao čimbenike koji mogu dovesti do razlike u djelovanju u usporedbi s odraslim pacijentima. (Moreno et al. 2007) Iako nema velikog broja postojanih studija koje bi mogle sa sigurnošću potvrditi sigurnost i efikasnost psihofarmakoterapije u djece, antidepresivi se obično propisuju u kombinaciji sa psihoterapijom ili u težim slučajevima depresije. (Dolle, Schulte-Korne 2013) SSRI su najčešće korišteni antidepresivi u liječenju juvenilne depresije iako postoji indikacija da mogu uzrokovati suicidalne ideje i ponašanje. Za sada je fluoksetin pokazao najbolji učinak i u većini zemalja je dopušten za medikamentozno liječenje depresije u djece i adolescenata. (Hetrick et al. 2012) Što se tiče ostalih antidepresiva, TCA su pokazali marginalne rezultate u liječenju adolescentnih pacijenata i nepovoljne rezultate u prepubertetne djece te zbog svojih mogućih fatalnih nuspojava nisu prikladni i ne propisuju se u liječenju juvenilne depresije. (Hazell et al. 2002)

9.11. Antidepresivi u liječenju poremećaja hranjenja

Poremećaji hranjenja, anoreksija nervoza i bulimija nervoza, kronična su psihijatrijska stanja koja su unazad tridesetak godina dobila na značaju. Smatra se da je uzrok niz biopsiholoških čimbenika, a bolesti prati znatan broj psihijatrijskih i somatskih komorbiditeta. U slučaju anoreksije nervoze karakteristično je namjerno gubljenje tjelesne težine koje bolesnik aktivno podupire, a u slučaju bulimije javljaju se napadaji prejedanja s naknadnim povraćanjem. Zajedničke karakteristike su pretjerana briga o tjelesnoj težini i izgledu te somatski i psihijatrijski komorbiditeti. (Hotujac 2006) Iako se ne preporučuje kao jedino terapijsko sredstvo, antidepresivi su, uz psihoterapiju, pokazali povoljan učinak u liječenju bulimije

nervoze ali i ne toliko povoljne rezultate u terapiji anoreksije nervoze . (Gregorowski et al. 2013) Iako su se u terapiji koristili i TCA, MAOI, razni SSRI i SNRI, fluoksetin se pokazao kao najbolja i jedina službeno odobrena metoda u terapiji ponajprije bulimije nervoze. Povoljni učinak fluoksetina u dnevnoj dozi 60mg pokazao je smanjenje prejedanja i pražnjenja, ali i pozitivan učinak na smanjenu učestalost relapsa. (Milano et al. 2013) Antidepresivi su kao terapija anoreksije nervoze pokazali nažalost mnogo skromnije rezultate, iako se smatra da bi terapija SSRI mogla biti korisna u smanjenju relapsa kod oporavljenih pacijenata. (Mitchell et al. 2003)

9.12. Antidepresivi u palijativnoj skrbi

Palijativna njega podrazumijeva najbolju i najprikladniju moguću skrb pacijenata koji boluju od terminalne bolesti ili su na samrti omogućujući terapiju, njegu i podršku. Uz pomoć educiranog i specijaliziranog multidisciplinarnog tima, cilj palijativne medicine je da se bolesniku i njegovoj obitelji pruži aktivna skrb s ciljem smanjenja simptoma, kontrola boli, pružanje psihološke, socijalne i duhovne pomoći. (Mihaljević-Peleš, Šagud 2011) Depresija je izuzetno česta bolest u palijativnoj skrbi prisutna u čak 10-20%. Problemi kod dijagnosticiranja leži u činjenici da je ponekad teško, osobito u starijoj populaciji, razlikovati simptome depresije od različitih vegetativnih simptoma kao što su manjak sna, apetita ili koncentracije ili psihičkih stanja poput žalovanja. (Fisher et al. 2014) Depresivni bolesnici u palijativnoj skrbi su mnogo češće skloni suicidu i želji za skraćenim životom zbog čega je izuzetno važno da se svakom pacijentu uzme obiteljska anamneza za psihijatrijske poremećaje, odrede faktori rizika i prate tipični znaci i simptomi depresije. (Juliao, Barbosa 2011) Ako pacijent pokazuje simptome anhedonije, beznada, agitiranosti, ako pokazuje

manjak socijalne interakcije i pad samopouzdanja ili aktivno priželjkuje smrt, moramo posumnjati da se radi o depresiji. (Periyakoil, Hallenbeck 2002) Zbog težeg načina dijagnoze depresije možemo se koristiti posebnim ocjenskim ljestvicama i anketama prilagođenim za pacijente u palijativnoj skrbi da odredimo radi li se o normalnoj pojavi žalovanja ili depresiji, s obzirom na to da se žalovanje tretira psihološkim savjetovanjem i trajnom skrbi, a depresija iziskuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških mjera. (Periyakoil et al. 2012) Antidepresivi su se pokazali kao dobra i učinkovita metoda u liječenju pacijenata u palijativnoj skrbi. Vrstu antidepresiva koju ćemo odabrati ovisi o pacijentu i simptomima, obično je glavna dilema triciklički antidepresiv ili SSRI (MacGillivray et al. 2003), pri čemu bi se TCA koristio zbog bržeg učinka, a SSRI zbog manjeg broja nuspojava. Određeni antidepresivi pokazuju benefičijske učinke na različite simptome pa tako citalopram smanjuje anksioznost i agitiranost, mirtazapin vrši sedaciju i jačanje apetita, a TCA djeluju na smanjenje neuropatske boli kao adjuvansi opioidima. (Onishi et al. 2007) S druge strane, treba uzeti u obzir da se radi o starijim pacijentima od kojih mnogi imaju komorbiditete ili slabiju funkciju određenih organa pa tako se TCA ne bi trebali davati pacijentima s kardiovaskularnim poremećajima, hiperplazijom prostate i zatajenjem jetre. (Rayner et al. 2011) Što se tiče tolerancije u starijih pacijenata koji su najčešći korisnici palijativne skrbi, triciklički antidepresiv trazodon je pokazao veću učestalost opće smrtnosti, pokušaja suicida i samoozljeđivanja za razliku od amitriptilina. SSRI fluoksetin, citalopram i escitalopram povećavaju mogućnost javljanja hiponatremije, venlafaksin veću učestalost moždanog udara i TIA kao i fraktura i epileptičkih napadaja. Mirtazapin je pokazao najveći rizik od opće smrtnosti, samoozljeđivanja i pokušaja suicida kao i cerebrovaskularnih incidenata. (Coupland et al. 2011) Općenito, bolesnici u palijativnoj njezi u značajnoj mjeri pate od depresije koja je kasno dijagnosticirana, a terapija antidepresivima koja se pruža često nema

vremena da postigne željene učinke, stoga bi bilo potrebno postići konsenzus što se tiče dijagnostičkih kriterija i liječenja te zbog raširenosti trebalo bi depresiji i liječenju iste posvetiti više pažnje u palijativnoj medicini. (Lloyd-Williams et al. 1999)

9.13. Antidepresivi u liječenju kronične boli

Kronična bol je multifaktorijalna psihosomatska bolest široke simptomatologije obilježena fizičkim, psihičkim i socijalnim komponentama. Prisutna je u čak 20% populacije razvijenog svijeta. (Park, Moon 2010) Veza između depresije i boli, odnosno kronične boli, leži i u činjenici da je bol drugi najčešći somatski simptom opisan od strane depresivnih bolesnika nakon nesanice (Braš et al. 2010) ali i da se zbog prolongirane boli u pacijenata često javlja depresija. Na neurobiološkoj razini, dokazano je da je serotonin jedan od monoamina koji djeluje inhibitorno na centralnu bol, ali i da periferno serotonin, preko mastocita, može djelovati kao facilitator boli. (Ferjan, Lipnik-Štangel 2013) Liječenje i terapija kronične boli obuhvaća širok spektar lijekova, od nesteroidnih antireumatika, opioda, antiepileptika i antidepresiva. Što se tiče antidepresiva, najčešće korištene skupine antidepresiva su TCA i SNRI. Pokazalo se da nisu svi antidepresivi pogodni za terapiju kronične boli i da se analgezija javlja kod manjih doza od kojih se daju u liječenju depresije, što bi upućivalo na odvojeno djelovanje. (McQuay et al. 1996) Najčešće prepisivani lijekovi su TCA, posebice sekundarni amini zbog manjeg broja nuspojava, primjerice desipramin i nortriptilin, i SNRI, najčešće venflaksin, desvenflaksin, duloksetin, dok se MAOI više ne koriste. (Ganzberg 2010) SNRI su se pokazali kao bolja metoda izbora zbog pogodnog načina djelovanja i malog broja nuspojava u usporedbi s TCA. (Sultan et al. 2008) Neka od stanja kod kojih antidepresivi dokazano pogodno djeluju na smanjenje boli su fibromialgija, kronična glavobolja,

dijabetička neuropatija, kronična lumboishialgija i postherpetična neuralgija. (Chan et al. 2009)

9.14. Antidepresivi u gastroenterologiji

Antidepresivi su se pokazali učinkovitom terapijskom metodom u nekih gastroenteroloških bolesti. Kronična iritabilna bolest crijeva funkcionalna je bolest gastrointestinalnog sustava kod koje se javljaju abdominalna bol povezana s defekacijom, nadutost i poremećeno pražnjenje crijeva. (Babić et al. 2011) Često se javlja uz psihičke poremećaje, poslije infekcija ili stresnih situacija. Antidepresivi su se pokazali djelotvornima u liječenju iritabilnog kolona, (Ford et al. 2009) ponajprije imipramin kao terapija može smanjiti peristaltiku u tankom crijevu i tako dovesti do ublažavanja simptoma i bez učinka na raspoloženje. (Gorard et al. 1994)

10. ZAKLJUČAK

Antidepresivi su skupina lijekova koja svojim djelovanjem na monoaminski sustav i receptore djeluje na smanjenje i eliminaciju psihičkih i fizičkih simptoma depresije, ali i mnogih drugih psihijatrijskih poremećaja. Možemo ih koristiti pojedinačno, u kombinaciji međusobno ili u kombinaciji s drugim psihofarmacima i ostalim lijekovima, ali moramo obratiti pozornost na moguće nuspojave i interakcije koje se nerijetko javljaju prilikom uzimanja. Antidepresivi su unazad pedesetak godina postali jedni od najpropisivanijih lijekova i omogućili revoluciju psihofarmakoterapije i mogućnost liječenja prije često zapostavljenih stanja. Noviji antidepresivi omogućili su liječenje depresivnih poremećaja iz drugih aspekata i doveli do poboljšanja i u najrezistentnijih stanja. Antidepresivi su nam omogućili da se pacijentima pruža kvalitetna, sigurna i djelotvorna terapijska metoda, a psihijatrima i ostalim liječnicima snažno oružje u kontinuiranoj borbi protiv depresije.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se prof.dr.sc. Almi Mihaljević – Peleš, svojoj mentorici na velikoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada, konstantnoj dostupnosti i podršci, te stručnim savjetima.

12. LITERATURA

Alam, A, Voronovich, Z, Carley, J, (2013) A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. Prim Care Companion CNS Disord 15(5): PCC.13r01525

Alarcón, R, Preskorn, S Antidepressants: Past, Present and Future. Springer, 2004. 250-252

Al-Haddad, M, Sequeira, R, Nayar, U (2001) Neurobiological correlates of panic disorder and agoraphobia. J Postgrad Med 47(1):55-61.

Alikhan, S, Lee, J, Dratcu, L (2013) Mirtazapine Treatment of a Severe Depressive Episode and Resolution of Elevated Inflammatory Markers. Case Rep Psychiatry 2013: 697872.

American Psychiatric Pub, Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder 2001 3-5

Aouizerate, B, Martin-Guehl, C, Tignol, J (2004) Neurobiology and pharmacotherapy of social phobia. Encephale 30(4):301-13.

Artigas, F (1995) Selective Serotonin/Noradrenal Reuptake Inhibitors (SNRIs). CNS Drugs 4(2):79-89.

Auclair, A, Martel, J, Assié, M, Bardin, L, Heusler, P, D, Marien, M, Newman-Tancredi, A, O'Connor, J, Depoortère, R (2013) Levomilnacipran (F2695), a norepinephrine-preferring SNRI: Profile in vitro and in models of depression and anxiety. Neuropharmacology 70, 338–347.

Azima, H (1959) Imipramine (tofranil); a new drug for the depressed. Can Med Assoc J 80(7):535-40.

Babinkostova, Z, Stefanovski, B (2011) Forms of antipsychotic therapy: improved individual outcomes under personalised treatment of schizophrenia focused on depression. *EPMA J.* 2(4): 391–402.

Baldwin, D, Huusom, A, Maehlum, E (2006) Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 189:264-72.

Benfield, P, Heel, R, Lewis, S (1986) Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32(6):481-508.

Berk, M, Williams, L, Jacka, F, O'Neil, A, Pasco, J, Moylan, S, Allen, N, Stuart, A, Hayley, A, Byrne, M, Maes, M (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 11:200.

Berling, I, Isbister, G (2014) Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 52(1): 20–24.

Bhutada, P, Dixit, P, Thakur, K, Deshmukh, P, Kaulaskar, S (2013) Effects of agomelatine in a murine model of obsessive-compulsive disorder: interaction with meta-chlorophenylpiperazine, bicuculline, and diazepam. *Kaohsiung J Med Sci* 29(7):362-7.

Bijl, D (2004) The serotonin syndrome. *Neth J Med* 62(9):309-313

Bras, M, Dordević, V, Gregurek, R, Bulajić, M (2010) Neurobiological and clinical relationship between psychiatric disorders and chronic pain. *Psychiatr Danub* 22(2):221-6.

Buchman, N, Strous, R, Baruch, Y (2002) Side effects of long-term treatment with fluoxetine. *Clin Neuropharmacol* 25(1):55-7.

Bymaster, F, Dreshfield-Ahmad, Threlkeld, P, Shaw, J, Thompson, L, Nelson, D, Hemrick-Luecke, S, Wong, D (2001) Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in vitro and in vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. *Neuropsychopharmacology* 25, 871–880.

Canton, J, Scott, K, Glue, P (2012) Optimal treatment of social phobia: systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 8: 203–215.

Cassano, P, Fava, M (2002) Depression and public health: An overview. *Journal of Psychosomatic Research* 53(4):849–857

Chan, H, Fam, J, Ng, B (2009) Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Ann Acad Med Singapore* 38(11):974-9.

Charlotte Keating, C, Dawood, T, Tilbrook, A (2013) Effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on plasma oxytocin and cortisol in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 13: 124.

Choi, K, Woo, J, Kim, Y, Lee, S, Lee, S, Kim, E, Chung, S, Kang, E, Lee, J, Yu, B (2012) Long-term Escitalopram Treatment in Korean Patients with Panic Disorder: A Prospective, Naturalistic, Open-label, Multicenter Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 10(1):44-8.

Chuluunkhuu, G, Nakahara, N, Yanagisawa, S, Kamae, I (2008) The Efficacy of Reboxetine as an Antidepressant, a Meta-analysis of Both Continuous (Mean HAM-D Score) and Dichotomous (Response Rate) Outcomes. 54(2):E147-E158

Conley, R, Ascher-Svanum, H, Zhu, B, Faries, D, Kinon, B (2007) The Burden of Depressive Symptoms in the Long-Term Treatment of Patients With Schizophrenia. *Schizophr Res.* 90(1-3): 186–197.

Connor, K, Davidson, J (1998) Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biological Psychiatry* 44(12):1286–1294

Coupland, C, Dhiman, P, Morriss, R, Arthur, A, Barton, G, Hippisley-Cox, J (2011) Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 343:d4551

Cruz, M (2012) Vilazodone HCl (Viibryd): A Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor For the Treatment of Major Depressive Disorder. *P T* 37(1):28-31.

Davidson, J, Bose, A, Korotzer, A, Zheng, H (2004) Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 19(4):234-40.

de Boer, T (1995) The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 10(4):19-23.

Delgado, P, Moreno, F (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 61 Suppl 1:5-12.

Dell'Osso, B, Altamura, A, Mundo, E, Marazziti, D, Hollander, E (2007) Diagnosis and treatment of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Int J Clin Pract* 61(1):98-104.

Dhillon, S, Clarke, M (2014) Tasimelteon: first global approval. *Drugs* 74(4):505-11.

Dostert, P, Benedetti, M, Poggesi, I (1997) Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1:S23-35

Earle, B, Earle, A (1960) Imipramine (tofranil) in mental health clinic and private practice. *Can Med Assoc J* 83:804-6.

Eyding, D, Lelgemann, M, Grouven, U, Härter, M, Kromp, M, Kaiser, T, Kerekes, M, Gerken, M, Wieseler, B (2010) Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 12;341:c4737.

Faravelli, C, Albanesi, G, Poli, E (1986) Assessment of depression: a comparison of rating scales. *J Affect Disord* 11(3):245-53.

Fava, G, Fabbri, S, Sonino, N (2002) Residual symptoms in depression: an emerging therapeutic target. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(6):1019-27.

Fava, M (2003) Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 53(8):649-59.

Felmet, K, Zisook, S, Kasckow, J (2011) Elderly Patients with Schizophrenia and Depression: Diagnosis and Treatment. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 4(4): 239–250.

Fenske, J, Schwenk, T (2009) Obsessive compulsive disorder: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 80(3):239-45.

Ferjan, I, Lipnik-Štangelj, M (2013) Chronic pain treatment: the influence of tricyclic antidepressants on serotonin release and uptake in mast cells. *Mediators Inflamm* 2013;2013:340473

Finberg, J (2014) Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacol Ther*. S0163-7258(14)00049-7.

Fisher, K, Seow, H, Brazil, K, Freeman, S, Smith, T, Guthrie, D (2014) Prevalence and risk factors of depressive symptoms in a Canadian palliative home care population: a cross-sectional study. *BMC Palliat Care* 17;13(1):10.

Foster, R, Goa, K (1997) Paroxetine : a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of panic disorder. *CNS Drugs* 8(2):163-88.

Frank, C (2014) Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Physician*. 60(2):121-6.

Frommberger, U, Angenendt, J, Berger, M (2014) Post-traumatic stress disorder--a diagnostic and therapeutic challenge. *Dtsch Arztebl Int* 111(5):59-65.

Gale, C, Davidson O (2007) Generalised anxiety disorder. *BMJ* 17;334(7593):579-81.

Gale, C, Millichamp J (2007) Generalised anxiety disorder. *Clin Evid (Online)* 2007 Nov 20;2007.

Ganzberg, S (2010) Pain management part II: pharmacologic management of chronic orofacial pain. *Anesth Prog* 57(3):114-8.

Geddes J, Miklowitz D (2013) Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 381(9878):1672-82.

Goltser-Dubner, T, Galili-Weisstub, E, Segman, R (2010) Genetics of unipolar major depressive disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 47(1):72-82.

Goodman, W, Bose, A, Wang, Q, (2005) Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 87(2–3):161–167.

Gourion, D, Perrin, E, Quintin, P (2004) Fluoxetine: an update of its use in major depressive disorder in adults. *Encephale* 30(4):392-9.

Gregorowski, C, Seedat, S, Jordaan, G (2013) A clinical approach to the assessment and management of co-morbid eating disorders and substance use disorders. *BMC Psychiatry* 13:289.

Guaiana, G, Gupta, S, Chiodo, D, Davies, S, Haederle, K, Koesters, M (2013) Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD008851.

Hajós, M, Fleishaker, J, Filipiak-Reisner, J, Brown, M, Wong, E (2004) The Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressant Reboxetine: Pharmacological and Clinical Profile. *CNS Drug Reviews* 10(1):23–44

Hallböck, I, Hägg, S, Eriksson, A, Whiss, P (2012) In vitro effects of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors on human platelet adhesion and coagulation. *Pharmacological Reports* 64, 979983.

Hamilton, M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.

Hamilton, M (1980) Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 41(12 Pt 2):21-4.

Hardeland R, Poeggeler B (2012) Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 12(3):189-216.

Hardeland, R (2009) Tasimelteon, a melatonin agonist for the treatment of insomnia and circadian rhythm sleep disorders. *Curr Opin Investig Drugs* 10(7):691-701.

Hautzinger, M, Depresija, Naklada slap, 2002

Hazell, P, O'Connell, D, Heathcote, D, Henry, D (2002) Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD002317.

Hetrick, S, McKenzie, J, Cox, G, Simmons, M, Merry, S (2012) Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 11:CD004851.

Holland, J, Bhogle, M (2013) Sertraline and mirtazapine as geriatric antidepressants. Psychiatr Danub. 25 Suppl 2:S286-90.

Hotujac, Lj i suradnici, Psihijatrija, Medicinska naklada, 2006

<http://dsm.psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=556§ionid=41101760> – preuzeto 4. 5. 2014.

<http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookID=28§ionID=1667485#654898> – preuzeto 3. 5. 2014.

http://www.nimh.nih.gov/statistics/1mdd_adult.shtml - preuzeto 3. 5. 2014.

Hu, L, Liu, C, Su, T (2013) Delayed Onset Urticaria in Depressive Patients with Bupropion Prescription: A Nationwide Population-Based Study. PLoS One 8(11): e80064.

Huang, K, Lu, W, Wang, Y, Hu, G, Lu, C, Lee, W, Hsu, C (2014) Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. Aust N Z J Psychiatry Web 2014 Mar 6.

Jakovljević, M, Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji i medicini, Pro Mente, 2006

Jiloha, R (2014) Pharmacotherapy of smoking cessation. Indian J Psychiatry 56(1): 87–95.

Jones, S, Athan, E, O'Brien, D (2004) Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. J. Antimicrob. Chemother 54(1):289-290.

Julião, M, Barbosa, A (2011) Depression in palliative care: prevalence and assessment. *Acta Med Port* 24(4):807-18.

Karim, A, Tolbert, D, Cao, C (2006) Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol* 46(2):140-8.

Katona, CL, Katona, CP (2014) New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:349-354.

Kendall, T, Cape, J, Chan, M, Taylor, C (2011) Management of generalised anxiety disorder in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 26;342:c7460.

Kessler, R, Chiu, W, Jin, R, Ruscio, A, Shear, K, Walters, E (2006) The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 63(4): 415–424.

Khan, A, Sambunaris, A, Edwards, J, Ruth, A, Robinson, D (2014) Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: efficacy across symptoms and severity of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 29(2):86-92.

Lako, I, Bruggeman, R, Knegtering, H, Wiersma, D, Schoevers, R, Slooff, C, Taxis, K (2012) A systematic review of instruments to measure depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 140(1):38-47.

Lieberman, J (2003) History of the Use of Antidepressants in Primary Care. (Primary Care Companion *J Clin Psychiatry* 5(7):6–10.

Livingston, M, Livingston, H (1996) Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* 14(4):219-27.

Lloyd-Williams, M, Friedman, T, Rudd, N (1999) A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill. *Palliat Med* 13(3):243-8.

Lohoff, F (2010) Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 12(6):539-46.

MacGillivray, S, Arroll, B, Hatcher, S, Ogston, S, Reid, I, Sullivan, F, Williams, B, Crombie, I (2003) Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7397):1014.

Malhi, G, Mitchell, P, Salim, S (2003) Bipolar depression: management options. *CNS Drugs* 17(1):9-25.

Maneeton, N, Maneeton, B, Srisurapanont, M (2013) Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Des Devel Ther* 7: 1053–1062.

Massart, R, Mongeau, R, Lanfumey, L (2012) Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367(1601):2485-94.

McClung, C (2007) Circadian Genes, Rhythms and the Biology of Mood Disorders. *Pharmacol Ther* 114(2): 222–232.

McElroy, S, Guerdjikova, A, Dunayevich, E (2013) Naltrexone/Bupropion Combination Therapy in Overweight or Obese Patients With Major Depressive Disorder: Results of a Pilot Study. *Prim Care Companion CNS Disord* 15(3): PCC.12m01494.

McGeachan, A, Wellington, K (2005) Ramelteon. *CNS Drugs* 19(12):1057-65.

McQuay, H, Tramèr, M, Nye, B, Carroll, D, Wiffen, P, Moore, R (1996) A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68(2-3):217-27.

Melfi, C, Chawla, A, Croghan, T, Hanna, M, Kennedy, S, Sredl, K (1998) The Effects of Adherence to Antidepressant Treatment Guidelines on Relapse and Recurrence of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 55(12):1128-1132.

Michelson, D, Faries, D, Wernicke, J, Kelsey, D, Kendrick, K, Sallee, F, Spencer, T (2001) Atomoxetine in the Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Study. *Pediatrics* 108(5):e83.

Mihaljević-Peleš, A, Šagud, M Antidepresivi u kliničkoj praksi Medicinska naklada, 2011

Mika, J, Zychowska, M, Makuch, W, Rojewska, E, Przewlocka, B (2013) Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain – clinical and experimental studies. *Pharmacological Reports* 65, 1611-1621.

Milano, W, De Rosa, M, Milano, L, Riccio, A, Sanseverino, B, Capasso, A (2013) The pharmacological options in the treatment of eating disorders. *ISRN Pharmacol* 2013:352865.

Mitchell, J, de Zwaan, M, Roerig, J (2003) Drug therapy for patients with eating disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2(1):17-29.

Mochcovitch, M, Nardi, A (2010) Selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: a systematic review of placebo-controlled studies. *Expert Rev Neurother*. 10(8):1285-93.

Montgomery, S, (1995) Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 10(4):37-45.

Montgomery, S, Schatzberg, A, Guelfi, J, Kasper, S, Nemeroff, C, Swann, A, Zajecka, J (2000) Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disord* 59(1):S39-S56.

Moreno, C, Arango, C, Parellada, M, Shaffer, D, Bird, H (2007) Antidepressants in child and adolescent depression: where are the bugs? *Acta Psychiatr Scand*. 115(3):184-95.

Newton-Howes, G, Tyrer, P, Johnson, T (2006) Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *The British Journal of Psychiatry* 188: 13-20

Nomura, T, Kawase, S, Watanabe, Y, Nakashima, K (2013) Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Intern Med* 52(18):2123-6.

Onishi, H, Yamamoto, W, Wada, M, Nishida, T, Wada, M, Sunagawa, Y, Miya, T, Kawanishi, C, Narabayashi, M, Sasaki, Y (2007) Detection and treatment of akathisia in advanced cancer patients during adjuvant analgesic therapy with tricyclic antidepressants: Case reports and review of the literature. *Palliative and Supportive Care* 5, 411–414.

Onoue, Y, Kuwatsuka, K, Miyazaki, I, Asanuma, M, Kitamura, Y, Sendo, T. (2014) Effects of bupropion and pramipexole on cell proliferation in the hippocampus of adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol Pharm Bull* 37(2):327-30.

Owens, M, Knight, D, Nemeroff, C (2001) Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biological Psychiatry* 50(5):345–350

Pacchiarotti, I, Bond, D, Baldessarini, R, Nolen, W, Grunze, H, Licht, R, Post, R, Berk, M, Goodwin, G, Sachs, G, Tondo, L, Findling, R, Youngstrom, E, Tohen, M, Undurraga, J, González-Pinto, A, Goldberg, J, Yildiz, A, Altshuler, L, Calabrese, J, Mitchell, P, Thase, M, Koukopoulos, A, Colom, F, Frye, M, Malhi, G, Fountoulakis, K, Vázquez, G, Perlis,

R, Ketter, T, Cassidy, F, Akiskal, H, Azorin, J, Valentí, M, Mazzei, D, Lafer, B, Kato, T, Mazzarini, L, Martínez-Aran, A, Parker, G, Souery, D, Ozerdem, A, McElroy, S, Girardi, P, Bauer, M, Yatham, L, Zarate, C, Nierenberg, A, Birmaher, B, Kanba, S, El-Mallakh, R, Serretti, A, Rihmer, Z, Young, A, Kotzalidis, G, MacQueen, G, Bowden, C, Ghaemi, S, Lopez-Jaramillo, C, Rybakowski, J, Ha, K, Perugi, G, Kasper, S, Amsterdam, J, Hirschfeld, R, Kapczinski, F, Vieta, E (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 170(11):1249-62.

Palaniyappan, L, Insole, L, Ferrier, N (2009) Combining antidepressants: a review of evidence. *Advances in Psychiatric Treatment* 15: 90-99

Park, H, Moon, D (2010) Pharmacologic management of chronic pain. *Korean J Pain* 23(2):99-108.

Pary, R, Tobias, C, Lippmann, S (1989) Fluoxetine: prescribing guidelines for the newest antidepressant. *South Med J* 82(8):1005-9.

Paykel, E (2002) Mood disorders: review of current diagnostic systems. *Psychopathology* 35(2-3):94-9.

Paykel, E (2008) Basic concepts of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 10(3):279-89.

Pehrson, A, Cremers, T, Bétry, C, van der Hart, M, Jørgensen, L, Madsen, M, Haddjeri, N, Ebert, B, Sanchez, C (2013) Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters--a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 23(2):133-45

Pelissolo, A (2008) Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: a review. *Encephale* 34(4):400-8.

- Periyakoil, V, Hallenbeck, J (2002) Identifying and managing preparatory grief and depression at the end of life. *Am Fam Physician* 65(5):883-90.
- Periyakoil, V, Kraemer, H, Noda, A (2012) Measuring grief and depression in seriously ill outpatients using the Palliative Grief Depression Scale. *J Palliat Med* 15(12):1350-5.
- Perugi, G, Frare, F, Toni, C (2007) Diagnosis and treatment of agoraphobia with panic disorder. *CNS Drugs* 21(9):741-64.
- Pollack, M (2001) Optimizing pharmacotherapy of generalized anxiety disorder to achieve remission. *J Clin Psychiatry* 62(19):20-5.
- Pratt, L, Brody, D (2008) Depression in the United States household population, 2005-2006. *NCHS Data Brief* (7):1-8.
- Ralevski, E, Olivera-Figueroa, L, Petrakis, I (2014) PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. *Subst Abuse Rehabil* 5:25-36.
- Rayner, L, Price, A, Evans, A, Valsraj, K, Hotopf, M, Higginson, I (2011) Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 25(1):36-51
- Riolo, S, Nguyen, T, King, C (2005) Prevalence of Depression by Race/Ethnicity: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Am J Public Health* 95(6): 998–1000.
- Roy-Byrne, P, Davidson, K, Kessler, R, Asmundson, G, Goodwin, R, Kubzansky, L, Lydiard, R, Massie, M, Katon, W, Laden, S, Stein, M (2008) Anxiety disorders and comorbid medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 30(3):208-25.

Rudorfer, M, Potter, W (1999) Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* 19(3):373-409.

Sathyanath, M, Kundapur, R, Bhat, U, Kiran, N (2014) Proportion of depression among the elderly population in a rural health care setting. *J Clin Diagn Res.* 8(1):137-9.

Schwartz, T, Siddiqui, U, Stahl, S (2011) Vilazodone: a brief pharmacological and clinical review of the novel serotonin partial agonist and reuptake inhibitor. *Ther Adv Psychopharmacol* 1(3):81-7

Sheehan, D (1999) Current concepts in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 18:16-21.

Shimizu, N, Nozawa, M, Sugimoto, K, Yamamoto, Y, Minami, T, Hayashi, T, Yoshimura, K, Ishii, T, Uemura, H (2013) Therapeutic efficacy and anti-inflammatory effect of ramelteon in patients with insomnia associated with lower urinary tract symptoms. *Res Rep Urol* 8;5:113-9.

Shiovitz, T, Greenberg, W, Chen, C, Forero, G, Gommoll, C (2014) A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Efficacy and Safety of Levomilnacipran ER 40-120mg/day for Prevention of Relapse in Patients with Major Depressive Disorder. *Innov Clin Neurosci* 11(1-2): 10–22.

Shuang-wu Li, C, Zhang, L, Haske, T, Dounay, A, Gray, D, Barta, N, Brodfuehrer, J, Lepsy, C, Campbell, B (2012) Mechanism-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Rat Prefrontal Cortical Dopamine Response to Dual Acting Norepinephrine Reuptake Inhibitor and 5-HT_{1A} Partial Agonist. *American Association of Pharmaceutical Scientists* 1208/s12248-012-9343-8.

Shulman, K, Herrmann, N, Walker S (2013) Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs* 27(10):789-97.

Singh, M, Schwartz, T (2012) Clinical utility of vilazodone for the treatment of adults with major depressive disorder and theoretical implications for future clinical use. *Neuropsychiatr Dis Treat* 8:123-30.

Smeraldi, E, Delmonte, D (2013) Agomelatine in depression. *Expert Opin Drug Saf* 12(6):873-80.

Stahl, S, Gergel, I, Li, D (2003) Escitalopram in the Treatment of Panic Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 64:1322-1327

Stein, D, Ahokas, A, Márquez, M, Höschl, C, Oh, K, Jarema, M, Avedisova, A, Albarran, C, Olivier, V (2014) Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* web 2014 Feb 18.

Stein, D, Zungu-Dirwayi, N, van Der Linden, G, Seedat, S (2000) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002795.

Sultan, A, Gaskell, H, Derry, S, Moore, R (2008) Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol* 1;8:29.

Sümegi, A (2008) Domino principle--monoamines in bottom-view. *Neuropsychopharmacol Hung* 10(3):131-40.

Šagud, M, Mihaljević-Peleš, A, Jakovljević, M (2002) Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *Medicus* 11(2):165-170

Tambs, K, Czajkowsky, N, Røysamb, E, Neale, M, Reichborn-Kjennerud, T, Aggen, S, Harris, J, Ørstavik, R, Kendler, K (2009) Structure of genetic and environmental risk

factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 195(4):301-7.

Tonks, A (2003) Treating generalised anxiety disorder. *BMJ* 29;326(7391):700-2.

Tyrer, P, Baldwin, D (2006) Generalised anxiety disorder. *Lancet* 16;368(9553):2156-66.

Undurraga, J, Baldessarini, J, Valenti, M, Pacchiarotti, I, Vieta, E (2012) Suicidal Risk Factors in Bipolar I and II Disorder Patients. *J Clin Psychiatry* 73(6):778-782

Vahia, I, Lanouette, N, Golshan, S, Fellows, I, Mohamed, S, Kasckow, J, Zisook, S (2013) Adding antidepressants to antipsychotics for treatment of subsyndromal depressive symptoms in schizophrenia: Impact on positive and negative symptoms. *Indian J Psychiatry*. 55(2): 144–148.

Vaidya, V, Nair, A (2006) Cyclic AMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor: Molecules that modulate our mood? *J. Biosci.* 31 423–434.

Vaidya, V, Duman, R (2001) Depression--emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull* 57:61-79.

Vimala, P, Bhutada, P, Patel, F (2014) Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses*. 82(1):105-10.

Volz, H, Gleiter, C (1998) Monoamine oxidase inhibitors. A perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging* 13(5):341-55.

Wagstaff, A, Cheer, S, Matheson, A, Ormrod, D, Goa, K (2002) Spotlight on paroxetine in psychiatric disorders in adults. *CNS Drugs* 16(6):425-34.

Walh, K, Kordon, A, Hohagen, F (2005) Obsessive-compulsive disorders: how to recognize and treat them. *MMW Fortschr Med* 147(35-36):42-5.

Wittchen, H (2002) Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depress Anxiety* 16(4):162-71.

Yatham, L, Kusumakar, V (2011) *Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Treatment Management*, Taylor & Francis, 2011. 507

Zhu, H, Bogdanov, M (2013) Pharmacometabolomics of Response to Sertraline and to Placebo in Major Depressive Disorder – Possible Role for Methoxyindole Pathway. *PLoS One* 8(7): e68283.

Zlotos, D, Jockers, R, Cecon, E, Rivara, S, Witt-Enderby, P (2013) MT1 and MT2 Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potential. *J Med Chem* web 2013 Nov 14.

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Čakovcu 21. 04. 1989. Osnovu i srednju školu- opći smjer Gimnazije završio sam u Čakovcu s odličnim uspjehom. Za vrijeme gimnazijskog školovanja prisustvovao sam skupu „Model European Parliament (MEP)“ u Bugarskoj 2007. gdje sam predstavljao Hrvatsku. Upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2008. godine. Tijekom studija sam bio član studentske sekcije za neuroznanost za čiji sam časopis „Gyrus“ pisao. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. U slobodno vrijeme se bavim glazbom, sviram gitaru i glasovir i član sam benda. Osim glazbe pratim i rekreativno se bavim sportom, najčešće košarkom. Izvan medicine zanimaju me biologija, geografija i astronomija.

POPIS KRATICA:

TCA – triciklički antidepressivi

MAOI – inhibitori monoamin oksidaze

SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

NRI – inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

SNRI - inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

NDRI - inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

NASSA - noradrenergički i specifični serotonergički antidepressivi

BNDF – moždani neurotropni faktor „Brain-derived neurotrophic factor“

CREB – protein koji veže element na odgovor cAMP-a „cAMP response element binding protein“

HAM-D – Hamiltonova skala za depresiju „Hamilton depression scale“

DSM 5 – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne bolesti 5.

MKB-10 - 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i poremećaja